

Università degli Studi di Parma

Facoltà di Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Scienze Ginecologiche ed Ostetriche e di Neonatologia

Dottorato di Ricerca in Gastro-Endocrinologia Pediatrica - XX Ciclo

Il Coordinatore: Prof. Giulio Bevilacqua

**L'IMPEDENZOMETRIA
IN EPOCA NEONATALE**

La Dottoranda: Dott. ssa Giorgia Fragni

Anno Accademico 2006-2007

RIASSUNTO

Nel primo mese di vita il reflusso gastro-esofageo (RGE) è un evento che si verifica frequentemente; nella maggior parte dei casi si tratta di una condizione del tutto fisiologica in quanto non determina la comparsa di segni e/o sintomi di origine intestinale o extraintestinale e non interferisce con la regolare crescita ponderale.

In caso contrario si parla di malattia da reflusso gastro-esofageo (MRGE).

Gli obiettivi primari della diagnosi e quindi della terapia sono di ridurre o risolvere la sintomatologia, promuovere un normale accrescimento ponderale e prevenire o, nel caso siano già insorte, curare le complicanze.

La diagnosi della MRGE si avvale oltre che dell'anamnesi e della clinica, di alcuni esami strumentali come la pH-metria e l'endoscopia digestiva, che fino a qualche anno fa rappresentavano il gold standard.

I limiti di tali metodiche, soprattutto in età neonatale, hanno spinto alla ricerca di nuove tecniche di indagine, tra cui l'ultima, di notevole interesse e potenzialità è sicuramente l'impedenzometria (MII).

La MII consente infatti di indagare anche i reflussi non acidi, debolmente acidi o gassosi che prevalgono nel neonato, in quanto alimentato esclusivamente e frequentemente durante la giornata con pasti a base di latte, potente tampone dell'acidità gastrica.

Questo lavoro descrive un gruppo di 6 neonati a termine sottoposti alla impedenzometria-pH metria per episodi di apnea.

I nostri risultati confermano che la MII associata alla pH-metria tradizionale rappresenta in epoca neonatale l'esame dirimente nella diagnosi di apnea idiopatica e fondamentale per instaurare una terapia farmacologica adeguata.

INTRODUZIONE

Il reflusso gastro-esofageo (RGE), definito come il passaggio di contenuto gastrico sia di natura alimentare che secretiva in esofago, è un evento fisiologico comune in età neonatale ⁽¹⁻²⁻³⁾.

La maggior parte infatti degli episodi di RGE, legati perlopiù ad una immaturità anatomo-funzionale della giunzione esofago-cardiale, sono di breve durata e asintomatici, non si estendono al di sopra dell'esofago distale e si risolvono senza necessità di terapia entro i 18 mesi di vita ⁽²⁻³⁻⁴⁾.

Quando il RGE diventa patologico (nel 5-10% dei casi) si parla di malattia da reflusso gastro-esofageo (MRGE) che si caratterizza per la presenza di sintomi e segni clinici sia di origine intestinale che extraintestinale e che interferisce con il regolare accrescimento ponderale del neonato ⁽²⁻³⁾.

L'eziopatogenesi della MRGE è multifattoriale e complessa ⁽²⁾. Lo sfintere esofageo inferiore (LES) è una entità funzionale che attraverso il proprio tono intrinseco di contrazione della muscolatura liscia che lo costituisce, coadiuvato dalla pressione positiva intraddominale che agisce su di esso, dalla contrazione estrinseca della muscolatura diaframmatica iatale e dall'acutezza dell'angolo di His (che consente di trasmettere pressioni positive intracavitarie all'ultimo tratto dell'esofago) si oppone al RGE.

L'incompetenza della muscolatura liscia del LES che comporta rilasciamenti prolungati (> a 10 sec.) ed inappropriati (fino ad un nadir di 0-2 mmHg al di sopra della pressione intragastrica e indipendenti dalla deglutizione), rappresenta il meccanismo patogenetico più importante nella MRGE in età pediatrica ⁽²⁻³⁾.

Gli altri fattori implicati, che spesso associandosi favoriscono l'insorgenza di RGE patologici, sono un ritardo del tempo di svuotamento gastrico, presente soprattutto nelle forme di MRGE severa, una ridotta clearance del contenuto refluito in esofago, dovuta ad alterazioni della peristalsi primaria dell'esofago, ed

una riduzione della funzione salivare e dei fattori di resistenza della mucosa esofagea.

Da un punto di vista clinico il RGE funzionale si manifesta con rigurgiti post-prandiali precoci e/o tardivi associati o meno a vomito occasionale e non influisce negativamente sulla crescita ponderale del neonato.

La MRGE può presentarsi clinicamente in modo tipico o atipico.

L'espressione clinica tipica della MRGE si caratterizza per la perdita di calorie e principi nutritivi con abbondanti e frequenti rigurgiti post-prandiali precoci e/o tardivi associati a vomito e compromissione dell'accrescimento ponderale, o per l'effetto diretto dell'acido gastrico sulla mucosa esofagea con pianto ed irritabilità post-prandiali, arresto improvviso della poppata, rifiuto del pasto, disturbi del sonno, ematemesi, melena e anemia.

I sintomi atipici sono invece in parte legati all'effetto indiretto del succo gastrico sull'esofago con broncospasmo ricorrente e refrattario alla terapia a comparsa prevalentemente notturna o con un quadro di tipo neurocomportamentale distonico caratterizzato da iperestensione del collo e del tronco associata a flessioni laterali del collo intermittenti (Sdr. di Sandifer); in parte secondari all'effetto diretto dell'acido gastrico sulle mucose extraesofagee con tosse, stridore inspiratorio, laringospasmo, apnee, episodi di ab ingestis ed ALTE (apparent life-threatening events) ⁽¹⁻⁴⁾.

Una percentuale variabile dallo 0,3 al 2% dei bambini con MRGE non adeguatamente trattati presenta gravi complicanze quali stenosi esofagee che richiedono trattamenti farmacologici a lungo termine e/o trattamento chirurgico ⁽⁵⁾.

I test disponibili per effettuare una diagnosi sicura di MRGE sono diversi, ma ognuno di essi ha una sensibilità ed una specificità ben precise e ciò va tenuto presente per una corretta interpretazione dei risultati; inoltre fra le indagini strumentali disponibili solo alcune valutano le cause e le conseguenze del RGE, indispensabili per una sicura diagnosi ed un trattamento adeguato della MRGE.

Molti dei test diagnostici infatti consentono solo di documentare la presenza e l'entità del RGE.

Lo studio radiografico delle prime vie digerenti ha una scarsa sensibilità e specificità ed espone il paziente ad una elevata dose di radiazioni; tale indagine diventa essenziale nei casi con una storia di vomito post-prandiale per ricercare eventuali alterazioni strutturali dell'intestino.

La manometria esofagea evidenzia alterazioni del tono di base dello sfintere esofageo inferiore o alterazioni della dinamica sfinteriale (aumentata frequenza di rilassamenti transitori o di episodi di ipotonia); richiede un team esperto nella preparazione, esecuzione della procedura e nella analisi dei tracciati manometrici; al momento attuale è per lo più utilizzata nel sospetto diagnostico di acalasia ed è di scarsa utilità nell'approccio corrente al neonato con MRGE.

L'ultrasonografia della giunzione gastro-esofagea, sicuramente metodica non invasiva, consente di valutare l'anatomia della zona ed in particolare la lunghezza dell'esofago subfrenico e l'acutezza dell'angolo di His; permette inoltre di evidenziare eventuali segni ecografici di stenosi ipertrofica del piloro (da porre in diagnosi differenziale con il RGE); ha comunque il limite di non essere diagnostica né per il danno da mucosa né per il RGE.

La scintigrafia esofagea nell'iter diagnostico della MRGE è di scarsa sensibilità e specificità, soprattutto per la mancanza di standardizzazione della metodica e l'assenza di dati normali per le varie fasce di età pediatrica; può essere indicata nel caso di un sospetto di sindrome di aspirazione e per una valutazione accurata dei tempi di svuotamento gastrico.

L'endoscopia digestiva alta è l'esame principe nello studio del RGE in quanto valuta direttamente il difetto di base predisponente, l'estensione e la gravità delle lesioni di mucosa esofagea prodotte dalla MRGE; consente inoltre di eseguire delle biopsie e di ottenere in questo modo una valutazione istologica del grado di attività del RGE oltre che una diagnosi differenziale con esofagiti di altra natura; è applicabile a qualsiasi età, ha una specificità elevata ma una

minore sensibilità; il suo limite è dato dal fatto che rimane un esame invasivo e richiede operatori altamente specializzati.

La pH-metria intraesofagea prolungata ha una sensibilità diagnostica molto elevata e consente di misurare il pH dell'esofago distale, di quantizzare l'esposizione acida esofagea e di correlare in maniera precisa il RGE con eventi fisiologici o patologici ⁽⁶⁾. Si effettua con l'inserimento per via nasale di elettrodi sottili, flessibili, la cui punta (il sensore del pH) si localizza in esofago distale, al di sopra del cardias. L'indagine viene eseguita con strumenti computerizzati che registrano il pH intraesofageo ogni 4-8 secondi. L'analisi del tracciato avviene grazie a software che valutano una serie di parametri (numero di episodi di RGE, numero di episodi di durata > a 5 minuti, durata media degli episodi, durata del più lungo episodio di RGE) in diverse condizioni di registrazione (digiuno, post-prandiale, sonno e veglia). La percentuale del tempo totale di esposizione acida (pH che si mantiene < a 4), variabile nota come "indice di reflusso" rappresenta la più utile e valida misura di RGE (patologica se > 4,2%). Con la pH-metria possono essere rilevati inoltre l'"indice sintomatico", cioè il rapporto tra il numero di episodi di un sintomo che avvengono in coincidenza di reflusso acido ed il numero totale di episodi di quel sintomo, e l'"indice di sensibilità", cioè il rapporto tra il numero di episodi di RGE in relazione temporale a sintomi riferibili al reflusso ed il numero totale di episodi di RGE. Le principali indicazioni sono la MRGE del lattante con sintomi respiratori, la MRGE refrattaria alla terapia antisecretiva acida e la valutazione pre e post-operatoria della MRGE resistente alla terapia medica.

Un limite di tale indagine strumentale è rappresentato dalla impossibilità di rilevare episodi di reflusso non-acido o debolmente acido, che prevalgono nei neonati, alimentati esclusivamente e in media ogni 2-3 ore con il latte, potente tampone dell'acidità gastrica ⁽⁶⁻⁷⁻⁸⁻⁹⁻¹⁰⁾.

Da circa 15 anni è presente una nuova metodica diagnostica che conserva le capacità della pH-metria ma ne supera i limiti permettendo di indagare tutti i tipi

di reflusso e di studiare in modo più approfondito quella patologia da RGE non correlata solo con il reflusso acido come quella resistente alla terapia medica e quella tipica del lattante con sintomi respiratori o sintomatologia accessoria critica (ALTE, apnea): *l'impedenzometria*⁽⁶⁻⁸⁾.

Questa tecnica prevede il posizionamento di un sondino naso-gastrico sul quale oltre ad un sensore del pH all'altezza dello sfintere esofageo inferiore, vi sono applicati sei sensori d'impedenza.

L'impedenza (I) viene definita come la resistenza al flusso di corrente tra due elettrodi e dipende dalla conduttività elettrica dell'ambiente circostante gli elettrodi (contenuto intraluminale, mucosa e spessore della parete) e dalla sezione trasversale del lume esofageo. La sua unità di misura è l'Ohm (Ω).

Un bolo liquido, che ha una conduttività alta, comporterà una diminuzione dell'impedenza, mentre un bolo gassoso a bassa conduttività ne determinerà un aumento⁽⁶⁻¹¹⁾.

L'andamento standard dell'impedenza al passaggio di un bolo liquido/solido in direzione anterograda è dato da una rapida ascesa dell'I a causa del fronte di aria che precede il bolo seguita da una rapida riduzione al passaggio del bolo. La contrazione della parete esofagea dovuta alla peristalsi provoca una riduzione del lume esofageo e quindi un transitorio aumento dell'I. La modifica in senso anterogrado o retrogrado del valore di impedenza consente di distinguere un reflusso dalla deglutizione⁽⁶⁻¹¹⁾.

Quindi un reflusso solido/liquido corrisponde ad una riduzione dell'impedenza \geq 50% del valore basale, che da un rilevatore distale progredisce ad uno prossimale, mentre un reflusso gassoso si definisce come un rapido incremento \geq 50% del valore basale simultaneamente su due sensori, non necessariamente distali⁽¹¹⁾. La contemporanea registrazione del pH permette di stabilire se si tratta di un reflusso acido o non acido, in quanto non segnalato dal pHmetro.

Sulla base di queste caratteristiche è quindi possibile distinguere:

- reflusso **ACIDO**: un evento con caduta dell'impedenza e diminuzione del

pH da $> a 4$ a $< a 4$ che persiste per almeno 5 secondi;

- reflusso **NON acido**: un evento con caduta dell'impedenza in cui il pH non diminuisce più di una unità o comunque rimane $> a 4$;
- reflusso **ACIDO MINORE**: un evento con caduta dell'impedenza in cui il pH diminuisce più di una unità ma rimane $> a 4$;
- re-reflusso **ACIDO**: un evento con caduta dell'impedenza mentre il pH è già inferiore a 4;
- reflusso **GASSOSO**: aumento rapido dell'impedenza ($> a 5000$ Ohm) che avviene simultaneamente su due segmenti di registrazione oppure con andamento retrogrado senza variazione del pH che rimane $> a 4$ ⁽¹¹⁾.

La definizione di re-reflusso è importante per comprendere il contributo di questa tecnica rispetto alla sola pH-metria; infatti l'impedenzometro è in grado di registrare due episodi di reflusso ravvicinati (distanza inferiore a 5 minuti) rendendo l'esame più affidabile nella descrizione di una eventuale incompetenza della barriera antireflusso ⁽¹¹⁾.

MATERIALI E METODI

Lo studio prende in considerazione 6 neonati, ricoverati presso la Neonatologia e la Terapia Intensiva di Parma nel periodo compreso tra Maggio 2006 e Dicembre 2007 ed indagati nell'ambito del protocollo diagnostico dell'ALTE per episodi di apnea (definita come sospensione degli atti respiratori per un periodo maggiore di 20 secondi, associata a bradicardia, cianosi e/o pallore ed ipotonia) avvenuti a distanza di almeno 60 minuti dall'ultimo pasto. Tale protocollo prevede l'esecuzione di indagini cardiorespiratorie (ECG - ecocardiografia - polisonnografia), neurologiche (EEG - ecografia transfontanellare) e gastroenterologiche (endoscopia digestiva alta - impedenzometria - pHmetria esofagea).

I pazienti sottoposti a questo studio erano tutti neonati a termine, di peso adeguato all'età gestazionale (AGA) e di età compresa tra 16 e 40 giorni (età media 28 giorni); la metà erano di sesso femminile e l'altra metà di sesso maschile; tre allattati esclusivamente al seno e tre artificialmente.

Uno di questi neonati, di sesso femminile e dell'età di un mese, era affetto da Sindrome di Pierre-Robin ed era stato sottoposto alcuni mesi prima ad endoscopia digestiva alta, risultata negativa, per difficoltà all'alimentazione.

Tutti presentavano un accrescimento regolare e nessuno era sottoposto a terapia farmacologica.

L'apparecchiatura MII-pH a nostra disposizione per questo studio è della marca MEDTRONIC. E' costituita da un sondino naso-gastrico dotato di rilevatori d'impedenza e di pH, connesso ad un sensore cutaneo che, come per la sola pHmetria, viene applicato al torace del paziente. L'apparecchio di registrazione, a batterie, a cui viene collegato il sondino ha le stesse dimensioni del pHmetro tradizionale e può essere appoggiato nel lettino del neonato.

Il sondino contiene 6 coppie di elettrodi distanziati tra loro di 1,5 cm⁽³⁾; 4 coppie

di elettrodi sono poste a livello del corpo esofageo rispettivamente a 3-5-7-9 cm dal LES, 2 coppie di elettrodi sono posizionate nel tratto cervicale dell'esofago rispettivamente a 15-17 cm dal LES. A circa 5 cm dal LES, fra gli elettrodi della seconda coppia più distale, è posto il sensore esofageo di pH ⁽¹¹⁾.

Il corretto posizionamento del sondino viene verificato tramite auscultazione e controllo radiologico in scopia.

Al momento dell'esame viene richiesto un digiuno di almeno 6-8 ore; quindi, viene affidato un diario all'infermiera della Terapia Intensiva Neonatale su cui vengono segnalate variazioni di postura, l'inizio e la fine del pasto e la comparsa di sintomi.

Tutti i neonati vengono inoltre sottoposti al contemporaneo monitoraggio dei parametri vitali (FC, FR, Sat. O₂).

La registrazione prosegue per 24 ore ed al termine i dati vengono elaborati da un software dedicato e l'interpretazione dei risultati è poi affidata a personale medico specializzato.

I parametri che abbiamo valutato sono:

- L'indice sintomatico (IS) = numero di sintomi correlati al reflusso/numero totale di sintomi ⁽¹²⁾, positivo se > al 50%;
- L'indice di reflusso (IR) = la percentuale del tempo totale di esposizione acida.

RISULTATI

In tutti i neonati, indagati per episodi di apnea, il tracciato impedenzometrico è risultato sostanzialmente normale, senza correlazione tra reflussi, acidi e non acidi, e sintomi cardiorespiratori.

Solo in una paziente il tempo di esposizione acida era patologico ($>$ a 4,2%) ossia pari a 5,2%, indicando la presenza in prevalenza di reflussi acidi. Questi ultimi non erano però correlati temporalmente ad alcuna alterazione dei parametri vitali, né alla comparsa di sintomi specifici (IS sempre negativo).

Nella paziente affetta da Sindrome di Pierre-Robin, il tempo di esposizione acida totale era normale. I sintomi indagati, in correlazione al RGE, oltre all'apnea, erano la tosse, i rigurgiti e il sibilo espiratorio. Di questi il rigurgito aveva un SI=100%; gli altri sintomi non erano significativamente correlati con i reflussi registrati.

DISCUSSIONE

Fino ad alcuni anni fa la pHmetria integrata dalla endoscopia digestiva alta veniva considerata il gold standard nella diagnosi della patologia da reflusso gastro-esofageo ⁽¹³⁾.

I limiti sia di ordine tecnico che clinico di tali metodiche hanno spinto alla ricerca di nuove tecniche di indagine.

Studi recenti sostengono che la MRGE con sintomi extradigestivi, in particolare respiratori, è spesso correlata a reflussi non acidi ⁽¹⁴⁾; inoltre in epoca neonatale il pH gastrico-esofageo è per la maggior parte della giornata alcalino, essendo il neonato nutrito con pasti lattei frequenti ⁽⁶⁻⁷⁻⁸⁻⁹⁻¹⁰⁾. In questo contesto l'impedenzometria assume un ruolo determinante per la diagnosi e la terapia.

In accordo con la più recente letteratura, il nostro studio ha confermato che in età neonatale prevalgono i reflussi non acidi o debolmente acidi su quelli acidi e che non esiste una correlazione diretta, in molti casi ed in particolare nei pretermine, tra RGE ed episodi di apnea ⁽⁸⁻¹⁵⁻¹⁶⁾. Questi risultati indurrebbero a pensare che la fisiopatologia degli episodi di apnea ricorrenti nei neonati prematuri e di quelli nei neonati a termine, nell'ambito degli eventi tipo ALTE, sia molto più complessa e ancora non completamente compresa ⁽¹⁵⁾. Inoltre, alla luce di questi studi, questi piccoli pazienti non trarrebbero alcun giovamento dalla terapia farmacologica della MRGE ⁽¹⁷⁾.

Infine, nella pratica clinica i neonati, in particolare gli ex-pretermine, affetti da episodi di apnea ricorrenti, vengono sottoposti a terapia con teofillina; quest'ultima presenta come effetto collaterale un peggioramento del RGE. L'impedenzometria pertanto, verificando l'assenza di condizioni predisponenti il RGE, consente anche in questi casi di instaurare una corretta terapia.

Nel caso della neonata affetta da Sindrome di Pierre-Robin, la negatività dell'esame MII-pH orienta verso una patologia della coordinazione motoria faringoesofagea di origine centrale, già documentata in altri pazienti affetti dalla

stessa malattia attraverso indagini quali la manometria e l'elettromiografia. La terapia antisecretiva in questo caso quindi può avere un significato protettivo, mentre risulta completamente inutile una terapia procinetica essendo il problema esclusivamente di origine centrale ⁽¹⁸⁾. Discutibile anche una eventuale indicazione chirurgica.

CONCLUSIONI

La MII accoppiata alla pHmetria ha una sensibilità che raggiunge il 96% nella diagnosi della MRGE indipendentemente dal tipo di reflusso⁽⁶⁾.

In particolare in epoca neonatale la MII integra e completa la pHmetria tradizionale consentendo una diagnosi più approfondita ed una terapia adeguata ai neonati affetti da episodi di apnea, nell'ambito o meno di eventi critici (ALTE), o da sintomi respiratori ricorrenti.

In questa tecnica persistono tuttavia alcuni limiti:

- si tratta di una metodica invasiva;
- trova una applicazione limitata in patologie della motilità esofagea⁽⁶⁾;
- l'esofagite grave erosiva e l'esofago di Barrett rappresentano un limite all'indicazione a questo esame in quanto producono condizioni di impedenza di base molto più bassa del normale⁽⁶⁻¹¹⁾;
- l'interpretazione dei risultati è più complessa di quella della pHmetria e richiede pertanto un personale medico adeguatamente formato.

BIBLIOGRAFIA

1. de' Angelis G.L.. L'endoscopia digestiva in età pediatrica e giovanile. Edizioni EMSI-Roma. Capitolo 7
2. Borrelli O. et al. Novità in tema di malattia da reflusso gastroesofageo del bambino. *Prospettive in Pediatria* 2003; 33: 101-124
3. Lopez Alonso M. et al. Twenty-four-hour esophageal Impedance-pH monitorino in healthy preterm neonates: rate and characteristics of acid, weakly acidic, and weakly alkaline gastroesophageal reflux. *Pediatrics* 2006; 118: e299-e308
4. Navarro J., Schmitz J. *Gastroenterologie Padiatrique*. 2[^] Edizione – Flammarion
5. Carre IJ. The natural history of the partial thoracic stomach (hiatal hernia) in children. *Arch Dis Child*, 1959; 34: 344-352
6. Sifrim D. et al. Gastro-oesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non acid, and gas-reflux. *Gut* 2004; 53: 1024-1031
7. Vandenplas Y. et al. Gastro-oesophageal reflux disease: oesophageal impedance versus pH monitoring. *Acta Paediatr*. Luglio 2007; 96 (7): 956-962
8. Magistà AM et al. Multichannel intraluminal impedance to detect relationship between gastroesophageal reflux and apnoea of prematurity. *Dig Liver Dis*. Marzo 2007; 39 (3): 216-221
9. Wenzl TG. Evaluation of gastroesophageal reflux events in children using multichannel intraluminal electrical impedance. *Am J Med*. Agosto 2003; 115 Suppl 3A: 161S-165S
10. Dalby K. et al. Reproducibility of 24-hour combined multiple intraluminal impedance (MII) and pH measurements in infants and children.

- Evaluation of a diagnostic procedure for gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci*. Settembre 2007; 52 (9): 2159-2165
11. Zentilin P. et al. Combined MII and pH: a novel technique to improve detection of GER. *Dig and liver dis*. 2004; 36: 556-565
 12. Donald O.C. Non-acid gastro-esophageal reflux: documenting its relationship to symptoms using MII. *Transaction of the american clinical and climatological association* 2005; vol 116
 13. Colletti RB et al. Statement of NASPGN. Indication for pediatric esophageal pH monitoring. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1995; 21: 253-262
 14. Tutuian R. et al. Non acid reflux in patients with chronic cough on acid suppressive therapy. *Chest* 2006; 130: 386-391
 15. Corinna S. P. et al. Gastroesophageal reflux and apnea of prematurity: no temporal relationship. *Pediatrics* 2002; 109: 8-11
 16. Mousa H. et al. Testing the association between gastroesophageal reflux and apnea in infant. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. Agosto 2005; 41: 169-177
 17. Martin R.J. et al. Diagnosing gastroesophageal reflux in preterm infants. *Pediatrics*. Agosto 2006; 118 (2): 793-794
 18. Baujat G. et al. Oroesophageal motor disorders in Pierre-Robin Syndrome. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. Marzo 2001; 32 (3): 297-302